

Mestrado Integrado em Medicina
Ano Letivo 2016/2017

Risco Infecioso no Recém-Nascido

Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica

Autor

Joana Martins

Orientador

Dr. José Pombeiro

Porto, 2 de Junho de 2017

Risco Infecioso no Recém-Nascido

Dissertação | Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Ano Letivo 2016/2017

Autor:

Joana Ramalho Teixeira Martins

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Nº de aluno: 201008346

Contacto Telefónico: +351916845542

Correio Eletrónico: martinsjoana92@gmail.com

Orientador:

José Augusto Pombeiro Veloso

Assistente Graduado de Neonatologia e Professor Associado Convidado do ICBAS - UP

Agradecimentos

Com a consciência de que sozinha nada disto teria sido possível, quero expressar a minha enorme gratidão aos que me apoiaram e incentivaram neste percurso e aos quais estarei eternamente grata.

Ao Dr. José Pombeiro, não apenas por ter aceitado orientar a minha tese de Mestrado, mas principalmente pela sua inexcedível disponibilidade, interesse e genuína preocupação.

Aos meus pais, pelo modelo de coragem, incentivo, amizade e total ajuda na superação dos obstáculos que ao longo desta caminhada foram surgindo.

À Sara, pelo apoio incondicional de todos os dias.

Aos meus amigos, por terem tornado tudo mais divertido.

Resumo

A Sepsis Neonatal Precoce é uma entidade clínica caracterizada por um quadro infeccioso sistêmico que acomete recém-nascidos nos primeiros 3 dias de vida. Apesar da drástica diminuição da sua incidência nas últimas 4 décadas, a sepsis permanece uma importante causa de morbidade e mortalidade, particularmente nos recém-nascidos prematuros.

O risco infeccioso do recém-nascido encontra-se intimamente relacionado com os períodos pré-natal e intraparto, sendo possível aferir o risco de infecção através da identificação dos fatores de risco, tanto maternos como perinatais. Consideram-se os principais fatores para a ocorrência de infecção neonatal o parto pré-termo, a corioamnionite ou febre materna, a colonização materna pelo *Streptococcus* do grupo B bem como a rotura prematura ou prolongada de membranas.

Em virtude da inespecificidade sintomatológica característica desta patologia fulminante e potencialmente fatal, compete ao neonatologista identificar e avaliar precocemente os recém-nascidos em risco, de modo a intervir em tempo útil. No entanto, não há nenhum teste laboratorial que em tempo útil nos permita diagnosticar ou excluir inequivocamente a sepsis.

Assim, com base no contexto clínico em associação com os testes laboratoriais procura-se identificar recém-nascidos com elevado risco infeccioso, aos quais é administrada terapêutica antibiótica empírica para prevenir a progressão para doença mais severa. Contudo, tal abordagem resulta na avaliação de uma porção significativa de recém-nascidos assintomáticos e ao tratamento de um elevado número de recém-nascidos não infetados, pelo que o desenvolvimento de modelos preditivos do risco infeccioso afigura-se primordial para uma melhoria dos cuidados de saúde neonatais.

Por conseguinte, procuramos elaborar uma revisão dos conceitos básicos sobre sepsis neonatal, aferir os conceitos já estabelecidos de Risco Infeccioso no Recém-Nascido, assim como os protocolos em vigor para a abordagem do risco e tratamento da sepsis neonatal precoce, evidenciando as suas consequências.

Esta revisão bibliográfica foi produzida com base na pesquisa de estudos clínicos e artigos científicos publicados em inglês, entre 1960 e 2016, sobre a sepsis neonatal precoce e o risco infeccioso, usando o banco de dados MEDLINE-PubMed. Pretende conjugar os aspetos mais relevantes e atuais sobre esta controversa temática.

Palavras-chave: Sepsis Neonatal Precoce, Risco Infeccioso, Recém-nascido, Rastreio Séptico, Antibioticoterapia, Modelo de Risco

Abstract

Early-Onset Sepsis is a clinical syndrome characterized by systemic signs of infection that affects newborns in the first three days of life. Although its incidence has drastically declined in the last four decades, neonatal sepsis remains as an important cause of morbidity and mortality, particularly among premature newborns.

The neonatal infectious risk is intimately connected with the prenatal and intrapartum periods, being possible to access this risk on the basis of maternal and perinatal risk factors. The main factors associated with an increased risk of sepsis are preterm delivery, chorioamnionitis or maternal fever, maternal group B *Streptococcus* colonization and premature or prolonged rupture of membranes.

Taking into account the lack of specific symptoms of this fulminant and potentially fatal condition, it is the neonatologist's duty to promptly identify and evaluate newborns at risk, in order to intervene in a timely manner. However, there is no laboratory test that allows us to promptly diagnose or unequivocally exclude sepsis.

Thus, based on the clinical context in association with the laboratory tests, it is sought to identify newborns at high risk for sepsis, who are given empirical antibiotic therapy to prevent progression to more severe disease. However, such an approach results in the assessment of a significant portion of asymptomatic newborns and the treatment of a large number of uninfected infants. Hence, the development of predictive models of infectious risk appears to be paramount for improved neonatal health care.

The present thesis aims to review the basics of neonatal sepsis, to assess the already established concepts of neonatal infectious risk, as well as the protocols implemented to address the risk and treatment of early-onset sepsis, highlighting its consequences.

This bibliographic review was based on the research of clinical studies and scientific articles published in english between 1960 and 2016 on early-onset sepsis and infectious risk using the MEDLINE-PubMed database. It aims to combine the most relevant and current aspects of this controversial issue.

Key-words: Early-Onset Sepsis, Infectious Risk, Newborn, Septic Screen, Antibiotic Therapy, Model of Risk

Índice

1	Introdução	8
2	Sépsis Neonatal Precoce	10
2.1	Definição e Epidemiologia	10
2.2	Fisiopatologia	11
2.3	Fatores de Risco	12
2.3.1	Idade Gestacional	12
2.3.2	Febre materna peri-parto e Corioamnionite	13
2.3.3	Duração da Rotura de Membranas	15
2.3.4	Colonização por SGB	16
2.3.5	Outros	18
2.4	Diagnóstico	19
2.4.1	Clínica	19
2.4.2	Avaliação Laboratorial	20
2.4.2.1	Hemocultura	20
2.4.2.2	Rastreio Séptico	21
	Leucograma	21
	Proteína C-reativa	23
2.4.2.3	Exame do Líquido Cefalorraquidiano	23
2.4.2.4	Radiografia do Tórax	24
2.4.2.5	Contagem de Plaquetas	24
2.4.2.6	Outros Reagentes de Fase Aguda	24
2.5	Terapêutica	26
2.5.1	Cenários	27
3	Uso alargado de Antibióticos	29
4	Conclusão	31
5	Bibliografia	32

Abreviaturas

AB – Antibiótico

IG – Idade Gestacional

IL – Interleucina

LCR – Líquido cefalo-raquidiano

NI/NT – Relação neutrófilos imaturos/neutrófilos totais

NT – Neutrófilos totais

NV – Nados-vivos

PAI – Profilaxia Antibiótica Intraparto

PCR – Proteína C-reativa

PL – Punção Lombar

RN – Recém-nascido

RM – Rotura de Membranas

RPM – Rotura prematura de membranas

RPPM – Rotura prematura pré-termo de membranas

SGB – *Streptococcus* β -hemolítico do Grupo B ou *Streptococcus agalactiae*

SNP – Sépsis Neonatal Precoce

VPN – Valor preditivo negativo

VPP – Valor preditivo positivo

1 Introdução

Os primeiros dias de vida constituem um período crítico do desenvolvimento imunológico, no qual o recém-nascido (RN) se depara com uma multiplicidade de novos estímulos aos quais tem de se adaptar. A justificação para a especial suscetibilidade do RN à infecção parece ter por base a imaturidade celular do sistema imune e a ausência de imunoglobulinas específicas maternas.[1] Por outro lado, um estudo recente sugere que tal suscetibilidade poder-se-á fundamentar na existência de células supressoras da imunidade, vitais na adaptação do RN ao ambiente extra-uterino, porque impeditivas de uma reação inflamatória exacerbada às bactérias colonizadoras.[2]

A suspeita de sépsis é uma das causas mais frequentes de internamento e terapêutica em Neonatologia.[3] No entanto, a confirmação do diagnóstico de sépsis neonatal por hemocultura tem-se tornado cada vez mais rara. Apesar da acentuada diminuição da sua incidência, a sépsis neonatal é ainda hoje uma causa *major* de mortalidade neonatal e também causa de importante morbidade do foro neurológico com comprometimento do desenvolvimento psicomotor.[4] Os seus sinais e sintomas são inespecíficos e de enorme variabilidade, podendo outras patologias inflamatórias de origem não infecciosa como o síndrome aspiração de mecónio, síndrome da dificuldade respiratória, síndrome de abstinência, hipotireoidismo ou lesão do sistema nervoso central, mimetizar esta condição.[5]

O *Streptococcus* do grupo B (SGB) continua a ser o principal agente responsável pela sépsis precoce no RN de termo, enquanto a *E.coli* tem maior prevalência no RN pré-termo.[6, 7]

A mortalidade associada a esta entidade clínica tem vindo a diminuir firmemente ao longo dos últimos 75 anos, desde 87% em 1928 a 3% em 2003, graças à criação e aprovação universal de protocolos de rastreio de grávidas colonizadas pelo SGB entre as 35 e as 37 semanas de gravidez, ao estabelecimento da profilaxia antibiótica intraparto (PAI) e à efetivação do conceito de risco infeccioso no RN, estabelecido durante o parto e à nascença, com normas bem definidas de investigação laboratorial e de prescrição precoce de antibióticos.[8] Estas medidas levaram a uma muito efetiva redução da sua incidência. No entanto, estas práticas têm originado um consumo alargado de antibióticos, cujas consequências a médio e longo prazo ainda estão por esclarecer.

Antes de avançar, cumpre-nos definir o conceito de risco infeccioso perinatal, como a probabilidade de ocorrência de infecção no RN, adquirida no período periparto e

dependente da condição materna. É de primordial importância a aferição deste risco, de modo a prevenir e tratar precocemente os casos de infecção.

Face ao risco de agravamento fulminante do estado de saúde do RN com uma infecção invasiva, torna-se fundamental identificar precocemente aqueles com elevada probabilidade de sépsis, perante os quais se deve iniciar antibioticoterapia de imediato.[5] Não menos importante é conseguir discernir entre RN aparentemente saudáveis mas de elevado risco, daqueles com clínica sugestiva de sépsis mas que não têm infecção e, por fim, ter a sabedoria de suspender a antibioticoterapia assim que o diagnóstico se torna altamente improvável.[5] Este exercício, aparentemente simples, torna-se complexo em virtude da inespecificidade sintomatológica e pela inexistência de exames complementares ideais para um diagnóstico precoce, pelo que os fatores de risco assumem um papel preponderante na estratificação do risco infeccioso.

Por conseguinte, temos por objetivo rever os conceitos básicos sobre sépsis neonatal, aferir os conceitos já estabelecidos de Risco Infecioso no RN, assim como os protocolos em vigor para a abordagem do risco e tratamento da sépsis neonatal precoce (SNP), evidenciando as suas consequências.

2 Sépsis Neonatal Precoce

2.1 Definição e Epidemiologia

Sépsis neonatal é uma entidade clínica diagnosticada nos primeiros 28 dias de vida, caracterizada por um quadro infeccioso sistêmico, confirmado por hemocultura.[9] Atendendo às diferenças na fisiopatologia, etiologia, abordagem e tratamento, esta síndrome é distinguida em precoce (SNP), quando ocorre antes das 72 horas de vida (de acordo com o National Institute of Child Health and Human Development and Vermont Oxford Networks), e tardia quando ocorre entre os 3 e os 28 dias de vida.[5-7, 10] Esta classificação não é, no entanto, consensual.

Atualmente, a incidência de SNP varia entre 0.5 e 1.2 por 1000 nados-vivos (NV), sendo tanto mais elevada quanto menor a idade gestacional.[11] Na Europa, a sua incidência varia entre 0.01 e 0.53 por 1000 NV, podendo atingir uma incidência de 3.06 por 1000 NV em alguns países em vias de desenvolvimento.[12, 13]

Os RN de termo caucasianos são o grupo com o menor risco de sépsis, com uma incidência de 0,40 por 1000 NV e uma taxa de mortalidade de 1,6%.[6] Neste estudo, 47,3% dos casos de sépsis precoce ocorreram em RN pré-termo, bem como 92,3% das mortes por SNP.[6]

As taxas de mortalidade a estas associadas também variam amplamente, podendo atingir os 30% em países desenvolvidos e ultrapassar os 60% em países em desenvolvimento.[14]

O SGB é uma bactéria Gram-positiva encapsulada, que permanece como a principal causa de sépsis neonatal e meningite. Recentemente, a *E.coli* emergiu como a principal causa de SNP em RN pré-termo e a segunda causa mais comum em RN de termo. A *E.coli* é frequentemente associada a infeções severas e meningite, constituindo a principal causa de morte por sépsis em RN de muito baixo peso (24.5%).[6] Juntos, o SGB e a *E.coli* são responsáveis por cerca de 70% dos casos de SNP.[8] Embora menos comum, a *Listeria monocytogenes* está associada a infeção invasiva no RN, abortos espontâneos ou nados-mortos, se adquirida durante a gravidez.[15]

2.2 Fisiopatologia

A SNP foi desde sempre reconhecida como uma infecção com origem durante o período periparto através da cavidade amniótica, originalmente designada por *Amniotic infection syndrome*, contrastando com o ambiente estéril mantido durante a gravidez em que o feto se desenvolve. Em 1959, através do exame histológico da placenta e autópsias fetais/neonatais, Benirschke demonstrou que a via mais comum de infecção bacteriana precoce neonatal era a infecção ascendente por flora vaginal materna.[16] Ele notou que os microrganismos encontrados na cultura de exsudado vaginal eram idênticos àqueles encontrados nos pulmões dos recém-nascidos. Relacionou, ainda, a extensão da inflamação na placenta e cordão umbilical com as características do parto e infecção neonatal, demonstrando que ambos estão associados a parto prematuro, duração do trabalho de parto e duração da rotura das membranas.[16] Deste estudo, concluiu que a questão mais importante nestas situações, não seria qual a terapia a ser instituída, mas sim em que medida a antibioticoterapia administrada à mãe em casos suspeitos poderia prevenir a infecção pré-natal.

Em 1961, Blanc, acrescentou que o diagnóstico de infecção no período neonatal acarretava algumas dificuldades e que a administração profilática de antibióticos aos bebés traria alguns riscos que deviam ser ponderados em relação ao risco real de infecção. [17]

Através da compreensão do mecanismo fisiopatológico, surgiram múltiplos estudos que avaliaram o papel de características específicas maternas e/ou neonatais, com a posterior introdução do conceito de risco infeccioso no RN, bem como a eficácia da profilaxia materna durante o parto e tratamento antibiótico do RN.

2.3 Fatores de Risco

No período perinatal muitas são as situações maternas que constituem risco infeccioso para o recém-nascido. De entre os fatores que conferem um aumento do risco, os de maior preponderância e que serão discutidos individualmente adiante incluem o parto pré-termo, colonização materna por SGB, rotura prematura das membranas superior a 18 horas e sinais maternos de infeção.[5] Estes fatores de risco perinatais são inerentemente pouco sensíveis e específicos, e a sua presença isolada confere um fraco valor preditivo para sépsis precoce. [18]

Parto espontâneo pré-termo (IG<37 semanas)
Corioamnionite/ Febre Materna Peri-parto >38°C
Colonização Materna por SGB
Bacteriúria por SGB
Rotura Prolongada de Membranas >18 horas
Rotura Prematura/ Pré-termo de Membranas <37 semanas
Antecedentes de RN com infeção pelo SGB

Quadro I – Fatores de risco maternos para SNP

2.3.1 Idade Gestacional

Prematuridade e baixo peso ao nascimento são termos utilizados, por vezes, indiscriminadamente, mas é o primeiro que tem maior fator preditivo de mortalidade associada a SNP. Uma idade gestacional muito baixa está associada a uma resposta imune inata pouco desenvolvida e deficiência de anticorpos maternos transferidos passivamente durante as últimas 12 semanas de gestação.[19, 20]

Num estudo conduzido entre 2005 e 2008, foi reportada uma incidência de SNP de 0.77 casos por 1000 NV, porém diminui para 0.5/1000 naqueles que nascem com mais de 37 semanas, comparando com uma incidência de 3/1000 entre aqueles que nascem antes das 37 semanas de gestação.[6] Uma baixa idade gestacional, quando associada a muito baixo peso ao nascimento (<1500gr), acarreta um risco de sépsis 10 vezes superior.[21] No entanto, mesmo a prematuridade moderada está associada a um risco aumentado, nomeadamente bebés nascidos entre as 34+0 e as 36+6 semanas de gestação (RN pré-termo tardio) que demonstram um risco 2 a 3 vezes superior de desenvolver SNP relativamente aos que nascem entre as 37 e as 40 semanas.[22, 23]

Além do risco associado à prematuridade, uma idade gestacional superior a 40 semanas também cursa com um aumento do risco de sépsis precoce.[23]

2.3.2 Febre materna peri-parto e Corioamnionite

Febre materna >38°C
Leucocitose materna >15.000 células/mm ³
Taquicardia materna >100 bpm
Taquicardia fetal >160 bpm
Rigidez uterina
Líquido amniótico fétido

Quadro II – Sinais e sintomas de corioamnionite

Considerada fator de risco *major* para sépsis neonatal, a corioamnionite é uma condição materna perinatal caracterizada pela inflamação ou infecção das membranas fetais. Esta síndrome complica até 4% dos trabalhos de parto e aumenta em 2 a 3 vezes o risco de SNP, constituindo a principal causa de antibioticoterapia empírica na prevenção da infecção neonatal. [24-26] A infecção no RN está mais frequentemente associada a parto pré-termo ou a rotura prolongada de membranas, podendo a contaminação começar ainda *in utero*, quando o feto inala ou deglute líquido amniótico contaminado podendo, menos frequentemente, ter início horas ou dias após o nascimento devido à colonização da pele ou mucosas. Adicionalmente, pode ser complicada pelo envolvimento do cordão umbilical, condição designada por funisite e que parece conferir ao RN um risco ainda mais elevado de sépsis neonatal. [27, 28]

A incidência de corioamnionite clínica é inversamente proporcional à idade gestacional, destacando-se ainda os seguintes fatores de risco: nuliparidade, trabalho de parto pré-termo espontâneo, duração prolongada do mesmo, rotura prolongada de membranas, exames vaginais múltiplos, líquido amniótico meconial, monitorização uterina ou fetal interna e a presença de microrganismos no trato genital.[21, 29]

Os critérios diagnósticos de corioamnionite variam amplamente na prática clínica. Ainda que teoricamente seja diagnosticada com base no exame histológico da placenta, a complexidade e morosidade inerente a este exame limitam a sua utilização à confirmação do diagnóstico clínico e à avaliação do risco infeccioso do RN no período pós-parto. O diagnóstico clínico mais rigoroso implica temperatura materna superior a 38°C (em 2 medições intervaladas 30 minutos) e pelo menos um dos seguintes critérios: leucocitose materna (>15.000 células/mm³), taquicardia materna (>100 bpm), taquicardia fetal (>160 bpm), rigidez uterina e/ou líquido amniótico com odor fétido, sendo estes últimos relativamente insensíveis.[30-32] Contudo, o diagnóstico encontra vários obstáculos. Durante o período periparto, o recurso a fármacos e condições como a ansiedade, hipotensão e desidratação podem estar na base da taquicardia materna,

enquanto a prematuridade, medicação materna e situações de hipóxia e arritmia fetal podem causar taquicardia no recém-nascido. Por sua vez, a leucocitose materna pode associar-se ao próprio parto, a corticoterapia antenatal ou a outras infecções.

A febre materna intraparto é comumente usada na prática clínica como diagnóstico presuntivo de corioamnionite.[5, 33] Para temperaturas maternas acima dos 38°C, discretos aumentos da temperatura associam-se a uma rápida escalada de risco de SNP.[23, 34] No entanto, o uso da febre materna intraparto como único fator de risco é complicado atualmente pelo amplo uso de analgesia epidural, que causa febre em cerca de 20% das mães.[35] De facto, RN de mães expostas a epidural são mais frequentemente avaliados para sépsis e tratados com antibiótico.[36]

Para além da analgesia epidural, outras situações não infecciosas podem induzir febre materna, como desidratação, prostaglandinas ou outros fármacos pirogénicos.[33] Em 2015, um estudo concluiu que 60% das grávidas com febre no momento do parto não preenchiem os critérios formais para o diagnóstico de corioamnionite.[37] Adicionalmente, nem todas as febres de origem infecciosa colocam o RN em risco para sépsis, como é o caso de pielonefrite, gastroenterite ou infeções do trato respiratório superior.[33]

A análise e cultura do líquido amniótico pode também ser usada no diagnóstico de corioamnionite, destacando-se a elevada contagem de leucócitos, baixos níveis de glicose, coloração por Gram-positiva e crescimento bacteriano.[31]

Conforme o exposto, o termo corioamnionite engloba um conjunto heterogéneo de condições inflamatórias e infecciosas com diferentes graus de severidade e duração.[33] Consequentemente, o risco conferido a um RN nascido de mãe com corioamnionite depende dos critérios utilizados no diagnóstico desta. As taxas de infeção neonatal aumentam com uma documentação mais rigorosa de corioamnionite.[34] O diagnóstico de corioamnionite com base em critérios mais rigorosos associa-se a um valor preditivo positivo (VPP) para SNP de 7%, enquanto um diagnóstico menos rigoroso pode apresentar um VPP de apenas 0.4%.[18, 37] Uma revisão sistemática de 12 estudos aponta um risco de SNP 2 vezes superior quando critérios mais rigorosos foram aplicados comparado com o diagnóstico de corioamnionite baseado apenas na presença de febre materna.[38]

A administração de antibioticoterapia profilática a RN nascidos de mães com corioamnionite varia entre 7 e 76%, refletindo uma variação acentuada na atitude do neonatologista em relação ao risco de SNP decorrente de um diagnóstico de corioamnionite.[37]

2.3.3 Duração da Rotura de Membranas

Em condições normais, a presença de membranas fetais intactas protege o RN das bactérias que ascendem através do trato genital materno, tendo sido reportada uma taxa de crescimento microbiano numa cultura de líquido amniótico inferior a 1% neste contexto.[24] De facto, mesmo quando o trabalho de parto é prolongado, a manutenção da sua integridade torna altamente improvável a ocorrência de uma infeção invasiva.[17] Por outro lado, numa gestação pré-termo com membranas intactas, a taxa de invasão microbiana pode chegar aos 32%, aumentando para 75% no caso de rotura prolongada de membranas.[39] Assim, a rotura prematura de membranas, isto é, antes do início do trabalho de parto, é referida por vários autores como um significativo fator de risco para SPN. De igual modo, a rotura prolongada de membranas é também referida como fator de risco para SNP, sobretudo quando ultrapasse as 18 horas de duração antes do parto.[19] Contudo, torna-se complicado antever o valor preditivo da RM como um fator de risco independente para SNP, dado que a sua ocorrência está amplamente associada a outros fatores também reconhecidos como fatores de risco.[25]

A maioria dos microrganismos patogénicos identificados no líquido amniótico de mulheres com rotura prematura de membranas (ex: espécies *Ureaplasma* ou *Mycoplasma*) não causam sépsis neonatal precoce.[40, 41] Todavia, estes dois microrganismos podem ser isolados em hemoculturas dos bebés cujo peso ao nascimento é inferior a 1500 gramas.[42] Quando uma bactéria é encontrada no âmnio, a probabilidade de vir a causar sépsis neonatal pode ser de 20%. [19]

Existe uma relação estabelecida entre a SNP causada pelo SGB e a rotura de membranas prolongada, tendo sido reportada uma RM >24 horas em 62% dos RN com infeção pelo SGB, em 11% dos colonizados mas não infetados e em 5.8% nos RN não infetados nem colonizados.[43] Adicionalmente, verificou-se um abrupto aumento do risco de SNP SGB-específica quando a RM ultrapassava as 18 horas, com um risco 4 vezes superior.[44] Um estudo de caso-controlo que abordou os fatores de risco para SNP por *E.coli* obteve um aumento do risco de 3-4 vezes na presença de RM >18 horas.[45] No entanto, gerou-se alguma controvérsia quando se ajustaram os achados à idade gestacional, o que tornou menos significativa a duração da RM como fator de risco para SNP, sugerindo que a RM contribui para a SNP de diversas formas consoante a IG do RN.[34, 46, 47] Perante RN muito prematuros, a RM pode surgir como uma consequência de um processo infeccioso previamente instalado, resultando em parto pré-termo. Mais comumente, a RM cria uma oportunidade para a ascensão de microrganismos para a placenta e restantes tecidos fetais, sendo que as consequências

desta colonização variam consoante o patogénio envolvido e o nível de maturidade do sistema imune atingido naquela idade gestacional.[25]

2.3.4 Colonização por SGB

A sépsis causada pelo *Streptococcus* Grupo B (SGB) assumiu, desde a década de 70, um impacto inigualável na morbilidade e mortalidade neonatais.[48, 49] A colonização dos tratos genitourinário ou gastrointestinal maternos pelo SGB, reportada em taxas entre os 10 e os 30%, e a sua subsequente transmissão ao feto durante o trabalho de parto constitui o principal fator de risco para a ocorrência de infeção invasiva por este agente.[8, 30, 43]

Consequentemente, e dada a elevada contribuição de um único agente para uma condição médica potencialmente fatal – a sépsis –, tornou-se recomendação universal o rastreio materno do *Streptococcus* β -hemolítico do Grupo B (SGB) entre as 35 e as 37 semanas de gestação, seguido da profilaxia antibiótica intraparto em grávidas com resultado positivo.[30] Estas *guidelines*, lançadas em 1996 e revistas em 2002 e 2010, resultaram num forte declínio da incidência de sépsis precoce, de cerca de mais de 80% entre 1990 e 2008.[6, 50-52] A antibioticoterapia administrada durante o parto demonstrou-se responsável por uma redução da colonização do RN para valores inferiores a 10%, bem como uma redução da infeção invasiva em 90%.[44, 53, 54] O rastreio cultural do SGB, quando realizado menos de 5 semanas antes do parto, apresenta um valor preditivo negativo (VPN) de 95-98%, valor que decresce com o ultrapassar das 5 semanas.[55] Até hoje, a PAI é a única intervenção comprovada na diminuição da incidência de SNP. A profilaxia adequada é definida como a administração de penicilina (o agente preferido), ampicilina ou cefazolina por mais de 4 horas antes do parto.[30]

Rastreio vagino-retal do SGB positivo no período antenatal da atual gravidez (exceto se parto por cesariana, na ausência de trabalho de parto e rotura de membranas)
Resultado do rastreio do SGB desconhecido no início do trabalho de parto (rastreio não realizado, incompleto ou resultado desconhecido) e um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Parto antes das 37 semanas de gestação • Rotura prolongada de membranas >18 horas • Febre intraparto $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Bacteriúria por SGB em qualquer trimestre da atual gravidez
Antecedentes de filho com doença invasiva por SGB

Quadro III - Indicações para Profilaxia Antibiótica Intraparto. [30]

Não obstante, todas as medidas levadas a cabo no sentido de erradicar este agente aparentam ser insuficientes, dado que o SGB permanece ainda como a principal causa de SNP entre RN de termo, responsável por 43% de todos os casos.[7, 56, 57] Estes dados sugerem uma necessidade de medidas mais eficazes na prevenção da infeção pelo SGB, dada a falha em rastrear todas as mulheres numa gestação a termo; a incapacidade em providenciar antibioticoterapia a todas as mulheres colonizadas ou àquelas que entram em trabalho de parto pré-termo e cujo *status* de colonização é desconhecido e dada a existência RN com infeção pelo SGB nascidos de mães com rastreio falso-negativo. Cerca de 4% das mulheres com status de colonização negativo são na realidade falsos-negativos, podendo ser motivada por uma recolha insuficiente de amostras, por atraso do processamento das amostras, por técnicas laboratoriais subótimas, uso recente de antibióticos ou colonização após realização do rastreio.[7, 58]

Destarte e no sentido de diminuir o número de grávidas colonizadas que permanecem por detetar e tratar, e desta forma reduzir o número de RN com infeção pelo SGB, surge a necessidade de criar um teste diagnóstico rápido e preciso que possa ser usado quando uma mulher entra em trabalho de parto. Enquanto não surge o teste ideal, a última atualização das *guidelines* do *Centers for Disease Control and Prevention* nesta matéria recomendam a profilaxia em mulheres com fatores de risco, mesmo perante um rastreio negativo.[30]

Podendo ser explicada por uma incapacidade individual em estabelecer uma efetiva resposta dos anticorpos contra o SGB, ou por ser portadora de uma estirpe de SGB particularmente virulenta, qualquer grávida com antecedentes de um filho com SNP pelo SGB terá um risco aumentado em subseqüentes partos, estando indicada a realização de PAI independentemente do resultado do rastreio.[25, 59] Mulheres com

bacteriúria por SGB em qualquer período da atual gravidez também não necessitam de realizar o rastreio vagino-retal. Sendo considerada um marcador de extensa colonização vaginal, o seu tratamento durante a gravidez não garante a erradicação a longo prazo, razão pela qual a presença de bacteriúria pelo SGB é indicação para PAI independentemente do rastreio e do tratamento prévio.[60, 61]

Acredita-se que a vacinação de mulheres antes e durante a gravidez poderá ser a única abordagem eficaz, sustentável e custo-efetiva de prevenir a infecção pelo SGB, bem como a morte fetal e a prematuridade decorrentes da colonização materna por este agente.[62] Adicionalmente, a possibilidade de contornar as limitações e desvantagens do rastreio materno do SGB e da profilaxia antibiótica intraparto culminará em políticas de prevenção simplificadas e mais eficazes.[63] Embora estudos sugiram que o *timing* ótimo para a administração de tal vacina seria durante o 3º trimestre de gravidez, existe alguma preocupação quanto ao possível risco de defeitos congénitos.[64] Assim, sugere-se que a opção mais viável será a vacinação antes da gravidez, nomeadamente na adolescência.[64] Apesar dos resultados promissores em estudos atuais, ainda não foram aprovadas vacinas para este efeito.

2.3.5 Outros

A raça negra tem sido sistematicamente descrita como um fator de risco independente para sépsis neonatal tanto precoce como tardia, com uma incidência de 5.14 por 1000 NV pré-termo e uma taxa de mortalidade de 24,4%.[6] As possíveis causas para esta elevada incidência permanecem incompreendidas, não podendo ser inteiramente explicadas por variáveis como a prematuridade, a qualidade dos cuidados de saúde ou o estatuto socioeconómico.[57, 65]

De menor importância, podemos referir práticas obstétricas com potencial de promover, em graus variáveis, a infecção ascendente pela flora vaginal ou disrupção das membranas fetais, como é o caso dos exames vaginais repetidos, monitorização fetal invasiva, rotura instrumental da bolsa amniótica, descolamento das membranas e terapia farmacológica tópica para amadurecimento do colo uterino.[30, 46]

2.4 Diagnóstico

2.4.1 Clínica

No período pós-natal, qualquer variação do normal padrão de atividade do RN pode constituir uma suspeita de sépsis. De facto, a inespecificidade sintomatológica está patente tanto na diversidade como na magnitude de sintomas, variando desde o desconforto respiratório, taqui- ou bradiarritmia, baixa perfusão, hipo- ou hipertermia até sinais de irritabilidade ou letargia e intolerância alimentar ou vômito. Mais importante, deve suspeitar-se de sépsis em qualquer RN que, sem razão aparente, não parece estar bem.[66-68]

Síndromes não infecciosas, como complicações no parto e instabilidade metabólica podem mimetizar um quadro de sépsis, sendo frequentemente diagnosticados e tratados como tal.[6] Não obstante, é recomendação universal das atuais *guidelines* o início de antibioticoterapia em RN que se apresentem com sintomatologia sugestiva de sépsis.[5, 69-71]

Febre >38°C, instabilidade térmica, hipotermia <36.5°C
Dificuldade respiratória (cianose; apneia; respiração ofegante)
Bradicardia (FC<80 bpm) ou Taquicardia (FC>200 bpm)
Baixa perfusão periférica (tempo de preenchimento capilar >2seg)
Irritabilidade, letargia, sonolência, recusa alimentar
Hipotonia, convulsões, abaulamento da fontanela
Alterações metabólicas: Hipo/Hiperglicemia; Acidose Metabólica
Aumento da necessidade de O ₂

Quadro IV – Sinais e sintomas sugestivos de infecção neonatal.

Por outro lado, a decisão de iniciar o tratamento na ausência de sintomas é fundamentada nos fatores de risco maternos e perinatais ou na investigação laboratorial.[5, 69-71]

Prematuridade ou Baixo Peso à Nascimento
Rotura Prematura ou Prolongada de Membranas
Febre Materna Peri-parto >38°C ou Infecção Materna Intraparto
Manobras de Ressuscitação
Gestação Múltipla
Procedimentos Invasivos
RN com Galactosemia (predisposição para sépsis por <i>E.coli</i>)
Outros: Sexo Masculino

Quadro V – Fatores de Risco para SNP.

Na avaliação do risco infeccioso, os testes laboratoriais adquirem diferentes graus de importância dependendo do contexto clínico, sintomático ou assintomático, bem como da idade gestacional do RN. Em qualquer dos casos, nenhum teste apresenta sensibilidade e especificidade suficientes que permitam o seu uso isolado, pelo que adquirem máxima utilidade quando usados nos contextos clínicos individuais em associação com os dados obstétricos e perinatais.[25]

2.4.2 Avaliação Laboratorial

2.4.2.1 Hemocultura

A hemocultura constitui o atual *gold standard* no diagnóstico de SNP. No entanto, se por um lado uma hemocultura positiva estabelece inequivocamente o diagnóstico de sépsis, este meio complementar de diagnóstico não é desprovido de obstáculos. Em primeiro lugar destaca-se a morosidade do seu resultado, entre 48 e 72 horas, período que pode ditar o agravamento do quadro clínico do RN e que frequentemente motiva o clínico a iniciar terapêutica empírica antes de obter os resultados culturais.[8] Adicionalmente, um estudo observacional concluiu que de todos os casos clinicamente suspeitos apenas 5% foram confirmados por hemocultura.[6] A inoculação de apenas 0.5-1mL de sangue diminui a sensibilidade deste teste, uma vez que 60 a 70% dos RN com sépsis apresentam um baixo nível de bacteriemia.[72] É um exame com uma taxa de falsos negativos não negligenciável, resultante quer de um inadequado volume de amostra (mínimo recomendado de 1mL para cada uma das culturas – de bactérias aeróbias e anaeróbias) quer da realização de antibioticoterapia materna intraparto que suprime o crescimento bacteriano da amostra.[8, 34]

2.4.2.2 Rastreio Séptico

Perante uma suspeita de sépsis, recorre-se frequentemente a um conjunto de exames não específicos que, não confirmando o diagnóstico de sépsis, auxiliam o clínico a avaliar a probabilidade de uma infeção invasiva, criando um estado de alerta. Este conjunto de exames denominado rastreio séptico está indicado em dois contextos: RN sintomáticos, de modo a confirmar a suspeita clínica e enquanto se aguarda pelo resultado da hemocultura; e RN assintomáticos mas com fatores de risco, em que anormalidades laboratoriais podem preceder o aparecimento de sinais clínicos. A maioria das *guidelines* recomenda a realização do hemograma completo e determinação da PCR antes de iniciar antibioticoterapia.[5, 69-71] Porém, um inquérito internacional revelou que apenas uma minoria (31%) dos neonatologistas se socorre da investigação laboratorial na decisão de iniciar o tratamento, em virtude da heterogênea fiabilidade dos marcadores no diagnóstico de SNP e tendo em conta o enorme desafio que é definir valores de referência uniformizados para estes marcadores nesta classe etária. De entre os marcadores indiretos de infeção, a proteína C reativa (PCR), a contagem de leucócitos, a contagem de neutrófilos e a relação neutrófilos imaturos/neutrófilos totais são os mais pedidos numa suspeita de sépsis.[73]

Leucograma

O leucograma é um exame realizado em todos os RN sujeitos a avaliação diagnóstica para sépsis precoce, seja pela presença de sintomatologia sugestiva ou pela presença de fatores de risco perinatais. Virtualmente qualquer índice neutrofílico anormal (contagem absoluta de neutrófilos, contagem de neutrófilos imaturos, bem como uma relação neutrófilos imaturos/neutrófilos totais (NI/NT)) pode estar associado a sépsis neonatal. No entanto, as contagens celulares estão frequentemente sujeitas a variabilidade intra-individual e podem ser afetadas por fatores como a IG, HTA materna, tipo de parto, idade em horas e género do RN ou pelo método de colheita sanguínea.[74]

A contagem total de leucócitos apresenta-se pouco valiosa no diagnóstico de SNP, contando com um baixo valor preditivo positivo.[5] Por sua vez, a contagem neutrofílica absoluta revela-se mais preditiva de infeção quando em valores baixos ($NT < 1500/mm^3$), devendo ser excluídas outras causas de neutropenia à nascença, como a HTA materna ou pré-eclâmpsia, asfixia ou hemólise.[75] As definições de neutropenia variam consoante a IG, o tipo de parto (bebés nascidos por cesariana apresentam valores mais baixos do que os nascidos por via vaginal) e o método de

colheita sanguínea (contagens de neutrófilos são inferiores no sangue arterial).[5] Em 1970, Manroe construiu uma tabela com os normais valores de referência dos neutrófilos consoante a idade gestacional e as horas de vida do RN, que foi mais tarde revista por Schmutz, em 2008.[75, 76] Verifica-se em ambos os estudos a ocorrência de um pico nas contagens de neutrófilos entre as 6 e as 8 horas de vida, variações que devem ser tidas em conta quando se analisa o leucograma de um RN.

Horas de vida	IG<28 semanas	IG: 28-36 semanas	IG>36 semanas
0 horas	<500/mm ³	<1000/mm ³	<3500/mm ³
6-8 horas	<1500/mm ³	<3500/mm ³	<7500/mm ³

Quadro VI – Definições de neutropenia com base na IG e nas horas de vida (Adaptado de Schmutz).[76]

Em semelhança aos valores absolutos de neutrófilos, a contagem de neutrófilos imaturos sofre um pico às 12 horas de vida, desde um valor máximo de 1100/mm³ à nascença até 1500/mm³ às 12 horas. Este índice neutrofílico tem utilidade limitada no diagnóstico de SNP, devido à sua fraca sensibilidade e baixo valor preditivo positivo.[5]

Ainda assim, a relação NI/NT destaca-se como a medida mais informativa nas primeiras 4 horas de vida, em que valores elevados (>0.30) se associam fortemente a sépsis e valores mais baixos (<0.15) dissipam esta suspeita.[74] A relação NI/NT máxima em RN não infetados é de 0.16 nas primeiras 24 horas, diminuindo para 0.12 por volta dos 5 dias, pelo que um desvio esquerdo superior a 20% é sugestivo de sépsis.[75] Apesar do baixo VPP (cerca de 25%) associado a uma única medição, um NI/NT<0.2 apresenta um VPN de 99%. [74] No entanto, este índice pode estar elevado em 25 a 50% dos RN não infetados.[77] Adicionalmente, contagens baixas das formas imaturas podem ser resultado de uma exaustão das reservas da medula óssea, impeditiva da normal elevação em resposta à infeção e que resulta num NI/NT falsamente baixo.[78]

Apesar da especificidade geralmente elevada dos índices neutrofílicos, os resultados não são suficientemente sensíveis na deteção de todos os RN com sépsis, reservando a sua maior utilidade na exclusão desta patologia do que na confirmação da mesma.[5, 72, 74] Os resultados do leucograma revelam-se mais informativos do risco de sépsis quando obtidos entre as 8 e as 12 horas após o nascimento. Assim, mesmo perante a necessidade de iniciar terapêutica logo após o nascimento, é aconselhado esperar pelas 8 horas de vida para pedir o primeiro leucograma, que deve ser repetido posteriormente às 24 horas de vida. (consenso) Ainda assim, mesmo perante uma correta interpretação do leucograma, a decisão sobre o tratamento deve basear-se

primordialmente no contexto clínico, pela presença de fatores de risco maternos e pela sintomatologia do RN.[74]

Proteína C-reativa

A proteína C-reativa (PCR) constitui ainda hoje o marcador serológico mais utilizado na detecção de infecção. Todavia, o seu papel na detecção de infecção neonatal é limitado, com numerosas situações não infecciosas, como o síndrome da aspiração de mecônio, asfixia perinatal, lesões tissulares de natureza traumática ou isquêmica, hemólise ou corioamnionite histológica a cursar com aumento dos valores da PCR.[79, 80] Paralelamente, a elevação desta proteína ocorre tarde no curso da infecção, 6 a 8 horas após o seu início, e uma única medição à nascença é tão pouco sensível quanto específica. No entanto, a sensibilidade deste exame aumenta drasticamente se efetuado entre 8 a 12 horas após o nascimento. Duas determinações da PCR com valores normais (primeira medição entre as 8 e as 24 horas de vida e segunda após 24 horas) associam-se a um VPN de 99.7%.[19] Deste modo, valores persistentemente normais desta proteína excluem fortemente a suspeita de uma infecção bacteriana, podendo a antibioticoterapia ser descontinuada com segurança.[5] As medições seriadas da PCR são, conseqüentemente, úteis na monitorização da resposta ao tratamento em RN infetados, ajudando o clínico a orientar a duração da antibioticoterapia.[5, 81, 82]

2.4.2.3 Exame do Líquido Cefalorraquidiano

A decisão de realizar uma punção lombar num RN com suspeita de sépsis é controversa. Estudos sugerem que a ocorrência de meningite em RN de elevado risco infeccioso mas que permanecem assintomáticos é altamente improvável, não estando indicada a realização de punção lombar nestes pacientes.[83] No entanto, na presença de bacteriemia, a incidência de meningite pode atingir os 23%.[84, 85] Deste modo, está indicada a realização de punção lombar em todos os RN com uma hemocultura positiva, nos RN com forte suspeita clínica ou laboratorial de sépsis bacteriana, e perante agravamento clínico após o início da terapêutica antimicrobiana.[5] Porém, a realização deste exame é frequentemente vetada no RN em estado crítico, no qual pode causar compromisso cardiovascular ou respiratório, sendo adiado até que a clínica se torne mais estável.[5]

2.4.2.4 Radiografia do Tórax

Considerando que a pneumonia está presente em cerca de 10% dos casos de SNP, a radiografia do tórax é um componente da avaliação do RN usado por rotina, sendo mandatória a sua realização em todos os RN com dificuldade respiratória, apneia ou com necessidade aumentada de O₂ para manter a sua saturação acima dos 90%, de modo a aferir o envolvimento pulmonar.[57]

2.4.2.5 Contagem de Plaquetas

Embora a trombocitopenia seja um achado frequente em RN infetados, é um indicador pouco específico, pouco sensível e tardio. Apesar de se associar a um discreto aumento da probabilidade de infecção, existem múltiplas causas de trombocitopenia neonatal, não estando indicada a sua realização no rastreio séptico.[72, 74] Adicionalmente, a contagem plaquetária permanece diminuída dias a semanas após o episódio de sépsis, razão pela qual também não apresenta utilidade no controlo da resposta à terapêutica.[5]

2.4.2.6 Outros Reagentes de Fase Aguda

A procalcitonina (PCT) aumenta no curso de uma infecção mais rapidamente do que a PCR, apresentando-se mais sensível, mas menos específica.[80] Embora as concentrações séricas da PCT não sejam influenciadas pela IG, o recurso a este biomarcador é complicado pelo seu aumento fisiológico durante as primeiras 24 horas de vida, e por várias condições não infecciosas que podem ser responsáveis pela sua elevação, tais como a hipoxemia, asfixia perinatal ou pré-eclâmpsia.[80, 86] Mesmo em RN saudáveis, as concentrações de PCT podem ser afetadas pela presença de corioamnionite materna, colonização materna por SGB e pela rotura prolongada de membranas superior a 18 horas.[87] Consequentemente, os valores de referência da PCT em RN com e sem SNP têm sido estudados no sentido de criar um normograma que ajude na identificação de RN sépticos.[87] Estudos em maior escala são necessários no sentido de melhorar a precisão diagnóstica deste marcador.

Os níveis sanguíneos de citocinas mudam rapidamente durante a instalação de um quadro de sépsis. Várias citocinas como a interleucina-1 β , interleucina-6, interleucina-8, recetor solúvel da IL-2 e o fator de necrose tumoral- α aumentam precocemente em resposta à infecção bacteriana em RN, tornando-se detetáveis antes do aparecimento de sinais e sintomas, e antes de qualquer anormalidade nos testes

laboratoriais anteriormente descritos.[88] Para além disso, as citocinas não atravessam a barreira placentária, mostrando-se elevadas no sangue do cordão umbilical, o que poderá ser útil para detetar RN sépticos nas primeiras horas de vida.[89, 90] Apresentam, de um modo geral, boa sensibilidade e especificidade, podendo no futuro ser usados em associação aos exames laboratoriais convencionais com o objetivo de melhorar a precisão diagnóstica e de reduzir o tempo de antibioticoterapia empírica.[91, 92] Porém, a semi-vida destes marcadores é muito curta e os seus níveis caem para valores indetetáveis fugazmente após o início da terapêutica, fator que associado aos custos destes testes limita a sua utilização como marcadores ideais de infeção.[15]

Adicionalmente, antigénios de superfície celular como o CD11 β e o CD64 têm-se mostrado confiáveis na deteção precoce de sépsis, aumentando a sua expressão na superfície das células minutos após a exposição a toxinas bacterianas. Com sensibilidade, especificidade e VPN elevados, estes marcadores poderão influenciar a duração da terapêutica, tornando possível descontinuar mais precocemente (às 24 horas) a antibioticoterapia em RN não infetados. No entanto, os custos e a necessidade de equipamento altamente sofisticado constituem barreiras ao uso destes marcadores na prática clínica.[15]

2.5 Terapêutica

O correto tratamento da SNP pressupõe uma escolha racional dos antibióticos, que requer uma investigação da suscetibilidade dos microrganismos predominantemente envolvidos a nível local.[93] Cerca de 70% das SNP são causadas pelo SGB e pela *E.coli*, pelo que o tratamento inicial tem por base a combinação de ampicilina e um aminoglicosídeo, usualmente gentamicina.[5, 7, 94] Esta combinação permite também cobrir as infeções ainda que mais raras por *Listeria monocytogenes*. [95]

O uso de cefalosporinas de terceira geração são uma alternativa ao uso de aminoglicosídeos. No entanto, vários estudos reportaram um rápido desenvolvimento de resistência com o uso rotineiro de cefotaxime em RN com SNP.[96] Dada a sua facilidade em atravessar a barreira hemato-encefálica, o uso de cefotaxime deve ser restringido aos casos de meningite por organismos Gram-negativos.[97]

Segundo o Registo Nacional de Infeção na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, todas as estirpes de SGB testadas se mostraram sensíveis à combinação antibiótica de ampicilina e gentamicina, enquanto cerca de 70% das estirpes de *E.coli* revelaram resistência à ampicilina. Das estirpes de *E.coli* estudadas, cerca de 90% foram sensíveis à gentamicina e ao cefuroxime.[98] Deste modo, na presença de antecedentes maternos de infeções urinárias por estirpes de *E.coli* resistentes à ampicilina, deve alterar-se o esquema inicial, retirando a ampicilina e adicionando cefuroxime.[98] A terapêutica de largo-espectro deverá ser posteriormente reestruturada quando identificado o patógeno em causa.[5]

A duração da terapêutica antibiótica está dependente do contexto clínico. Perante uma bacteriemia sem foco identificado, a antibioticoterapia tem geralmente uma duração de 10 dias. Uma meningite não complicada por SGB é tratada por um tempo mínimo de 14 dias, tratamento que se prolonga na presença de extensão da infeção para estruturas adjacentes. Meningite por um organismo Gram-negativo requer um tratamento mínimo de 21 dias ou até 14 dias após a negatividade cultural, o que for mais longo.[5]

Por outro lado, há ainda hoje uma forte controvérsia no que concerne à duração da antibioticoterapia em RN com hemocultura negativa. Conforme atrás referido, a administração de antibióticos intraparto como profilaxia a mães com positividade do rastreio do SGB, com suspeita de corioamnionite, ou com RPPM pode muitas vezes levar à inibição do crescimento bacteriano das amostras, levando a resultados falsos negativos. Quando considerando a duração, a evolução clínica e os fatores de risco

associados são elementos essenciais, estando indicada a suspensão da antibioticoterapia às 48 horas em RN assintomáticos com hemocultura negativa e 2 rastreios sépticos negativos.[98]

2.5.1 Cenários

Em 2014 a Sociedade Portuguesa de Neonatologia aprovou um Consenso Clínico sobre o Risco Infecioso no RN. Com base na clínica, na idade gestacional e na presença de fatores de risco foram produzidas recomendações de atuação no RN com risco bacteriano perinatal que a seguir se expõem.

RN sintomático

Efetuar rastreio séptico completo à nascença (hemocultura, hemograma e PCR) e iniciar antibioticoterapia, independentemente da IG e da presença de fatores de risco. Deve fazer-se PL (exame citoquímico e cultural do LCR) logo que a clínica estabilize, mesmo já tendo iniciado antibiótico.

RN assintomático de mãe com corioamnionite, infeção bacteriana sistémica ou irmão gémeo com SNP

Efetuar hemocultura, exame anatomopatológico da placenta e iniciar antibioticoterapia à nascença, independentemente da IG, da adequada PAI e da presença de outros fatores de risco.

- Se o RN se mantém assintomático, a hemocultura for negativa, a avaliação laboratorial se mantiver normal (leucograma e PCR efetuados às 8-12 horas e após 24 horas de vida) e o exame histológico da placenta não sugerir inflamação, a terapêutica antibiótica deve ser suspensa ao fim de 48-72 horas.
- Se o exame histológico da placenta apresenta sinais de infeção, nomeadamente funisite, deve manter-se antibioticoterapia por 10 dias.
- Se o RN se mantém assintomático, com hemocultura e exame histológico da placenta negativos, mas com parâmetros laboratoriais anormais, a duração da terapêutica deve ter em conta a evolução clínica e laboratorial. Na ausência de exame da placenta, a decisão fica condicionada, podendo a terapêutica estender-se aos 10 dias.

- Se a hemocultura for positiva, está indicada a realização de PL e a duração da antibioticoterapia depende do agente infeccioso envolvido e do resultado da PL (meningite)

RN assintomático, pré-termo espontâneo (IG<37 semanas)

- Com outro fator de risco (RPPM>18h, indicação para PAI não efetuada ou inadequada) tem as mesmas recomendações do RN de mãe com corioamnionite. Pode admitir-se uma atitude mais expectante em RN com IG mais próxima do termo, fazendo rastreio séptico limitado (leucograma e PCR às 8-12 horas e após 24 horas de vida) e iniciando AB se resultados laboratoriais sugestivos de infecção.
- Sem outro fator de risco ou em que a mãe colonizada pelo SGB fez PAI completa, deve manter-se vigilância no hospital durante pelo menos 48 horas.

RN assintomático, de termo (IG>37 semanas)

- Sem fator de risco ou em que a mãe colonizada pelo SGB fez PAI completa, não necessita de vigilância especial.
- Presença de um único fator de risco (RPM>18h ou indicação para PAI não efetuada ou inadequada) requer observação clínica durante pelo menos 48 horas.
- Presença de dois fatores de risco (RPM>18h e indicação para PAI não efetuada ou inadequada) deve efetuar rastreio séptico limitado:
 - Se anormalidades laboratoriais, deve efetuar hemocultura e iniciar AB. A duração da antibioticoterapia depende do resultado da hemocultura e da evolução clínica e laboratorial. Suspender AB ao fim de 5 dias se normalização rápida das alterações laboratoriais e hemocultura negativa. Se persistência das alterações laboratoriais e/ou hemocultura positiva a terapêutica antibiótica depende do agente isolado.
 - Se rastreio séptico negativo (2 determinações em 48 horas), não é necessário iniciar AB, mas deve manter-se vigilância clínica durante pelo menos 48 horas.

3 Uso alargado de Antibióticos

Nos últimos 75 anos, o uso de antibióticos tem-se tornado um componente crucial no desenvolvimento da medicina e na saúde a nível global.[99] Ainda que o tratamento antibiótico empírico seja parte integrante do protocolo de atuação inicial num caso de possível sépsis neonatal, não está claro quantos recém-nascidos assintomáticos com hemocultura negativa são expostos a antibioticoterapia desnecessária por esta prática.[37] Por outro lado, o receio dos clínicos em diminuir o número de RN que recebem tratamento empírico assenta na possível falha em tratar precocemente uma verdadeira sépsis.[100] É necessário criar, portanto, um equilíbrio entre o risco de infeções não tratadas e os potenciais efeitos adversos da antibioticoterapia em RN com hemocultura estéril.[101]

Apesar da frequência de infeção bacteriana neonatal precoce variar entre 0.001 e 0.005%, a percentagem de RN tratados com antibioticoterapia sistémica está entre 4.4% e 10.5%. [34] Estima-se que, na união europeia, 395.000 RN (79 por 1000 NV) sejam tratados anualmente para suspeita de SNP, enquanto a incidência de SNP comprovada varia entre 0.01 e 0.53 por 1000 NV.[14]

Ora, sendo reportado como a principal causa do surgimento de microrganismos resistentes e de superinfeções o recurso massificado à antibioticoterapia empírica deixa de ser considerado benigno.[102, 103] De facto, estima-se que, a nível global, 214,500 RN morram anualmente devido a infeções por patógenos resistentes.[99] Embora não exista uma única solução para travar este problema, uma estratégia possível passa por reduzir a pressão seletiva imposta pela exposição aos antibióticos, através do seu uso sensato.[104, 105] Esta medida simples, acessível e eficaz poderá contribuir para a diminuição do número de infeções neonatais por microrganismos resistentes.[106]

Por outro lado, a exposição a antibióticos numa fase precoce da vida pode causar um atraso na colonização da flora comensal e uma redução da diversidade do microbioma intestinal do RN.[107] O microbioma humano, responsável pela competição contra a proliferação de patógenos no intestino, revela-se também essencial para funções metabólicas como a digestão, extração de energia, quebra de toxinas, síntese de vitaminas e absorção de iões; na estimulação da diferenciação das células epiteliais do intestino; e no desenvolvimento de tolerância imune aos antígenos alimentares.[102, 108, 109] Este desenvolve-se nos primeiros 3 anos de vida, com um rápido período de colonização: o período neonatal.[108, 110] Por conseguinte, não é de estranhar que a exposição a antibióticos neste período possa predispor a enfermidades a longo prazo como obesidade, asma ou alergias.[108] Adicionalmente, uma baixa diversidade do

microbioma está associada ao síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal e a enterocolite necrotizante.[109]

Os efeitos a longo prazo da antibioticoterapia no metabolismo do RN e na programação imune não estão totalmente compreendidos.[111] A antibioticoterapia prolongada em RN está associada a um número aumentado de procedimentos invasivos, como a PL, cateterização central, periférica ou umbilical, levando a uma maior duração da hospitalização e a custos mais elevados. Simultaneamente, traduz-se nalgum transtorno psicológico, com o adiamento da proximidade entre a mãe e o bebê e o atraso no início da amamentação. [11, 112]

Na tentativa de melhorar a gestão do RN com risco infeccioso exposto a tratamento antibiótico empírico, Escobar e Puopolo desenvolveram em 2014 um modelo de cálculo do risco de SNP que se consubstancia na contribuição relativa de cada fator de risco.[11] Este modelo, alegadamente capaz de reduzir a exposição antibiótica em 80.000 a 240.000 RN nos Estados Unidos anualmente, permite a avaliação do risco com base em variáveis contínuas e na duração dos sintomas, distinto do modelo anteriormente desenvolvido que dicotomizava os dados em sintomático e assintomático e fatores de risco presentes ou ausentes.[11, 23] A temperatura máxima intraparto é usada como variável contínua, eliminando a subjetividade do critério de corioamnionite materna. Assim, os RN expostos a corioamnionite materna podem não mais corresponder, segundo este modelo, ao grupo de elevado risco com indicação para antibioticoterapia empírica, o que contrasta com as atuais recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* e da *American Academy of Pediatrics*. [5, 11, 30]

Desde então, este modelo tem sido alvo de investigação, tendo sido demonstrada a possibilidade de reduzir a antibioticoterapia empírica em 60 a 80% com o seu uso em detrimento das atuais *guidelines*. [113, 114]

Deste modo, uma possível implementação futura deste modelo teria o potencial de reduzir significativamente a exposição antibiótica desnecessária, as resistências aos antibióticos e os custos na saúde, sem comprometer a segurança daqueles com sépsis e consequentemente, levar a uma melhoria global dos cuidados neonatais.

Atendendo a todos os obstáculos impostos no diagnóstico de SNP, torna-se primordial evidenciar a importância da sintomatologia, a mais valiosa ferramenta diagnóstica, com uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 53%. [34] De facto, a maioria dos recém-nascidos com sépsis precoce apresenta-se sintomática nas primeiras 12 horas de vida, realçando-se a ausência de sintomas nesse período como um fator protetor para sépsis precoce. [115] O exame físico tem demonstrado ser um método seguro de diagnóstico, associado a uma diminuição dos RN tratados empiricamente e a um início mais precoce do tratamento. [115, 116]

4 Conclusão

Não obstante a tremenda diminuição na incidência de SNP decorrente das medidas preventivas, da eficaz estratificação de risco e do tratamento empírico em larga escala, esta condição continua a afetar RN de todas as idades gestacionais. As atuais estratégias de prevenção resultam em níveis significativos de exposição antibiótica tanto obstétrica como neonatal, com impactos ao nível da saúde individual, populacional e global não totalmente compreendidos. Enquanto não existirem testes laboratoriais suficientemente confiáveis na detecção de SNP, surge a possibilidade de usar modelos de estratificação de risco como coadjuvantes das decisões clínicas. O modelo de Escobar e Puopolo parece oferecer vantagens na diminuição do sobretratamento, sem comprometer a segurança do RN. Ainda assim, mais estudos serão necessários para fundamentar a utilização deste modelo na prática quotidiana.

Apesar da evolução positiva, há ainda um longo caminho a percorrer nas áreas da prevenção, diagnóstico e terapêutica, sendo de questionar até onde pode ir o conceito de “Risco Infecioso” e quais as consequências deste paradigma.

5 Bibliografia

1. Wilson, C.B., *Immunologic basis for increased susceptibility of the neonate to infection*. J Pediatr, 1986. **108**(1): p. 1-12.
2. Elahi, S., et al., *Immunosuppressive CD71+ erythroid cells compromise neonatal host defence against infection*. Nature, 2013. **504**(7478): p. 158-62.
3. Escobar, G.J., *The neonatal "sepsis work-up": personal reflections on the development of an evidence-based approach toward newborn infections in a managed care organization*. Pediatrics, 1999. **103**(1 Suppl E): p. 360-73.
4. Schendel, D.E., A. Schuchat, and P. Thorsen, *Public health issues related to infection in pregnancy and cerebral palsy*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2002. **8**(1): p. 39-45.
5. Polin, R.A., *Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis*. Pediatrics, 2012. **129**(5): p. 1006-15.
6. Weston, E.J., et al., *The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008*. Pediatr Infect Dis J, 2011. **30**(11): p. 937-41.
7. Stoll, B.J., et al., *Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues*. Pediatrics, 2011. **127**(5): p. 817-26.
8. Bizzarro, M.J., et al., *Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003*. Pediatrics, 2005. **116**(3): p. 595-602.
9. Edwards, M., Baker, C.J., *Sepsis in the Newborn*, in *Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed*, A. Gershon, Hotez, P.J., Katz, S.L., Editor. 2004, Mosby: Philadelphia. p. 545.
10. *Group B streptococcal infections*, in *Red book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, K. DW, Editor. 2015, American Academy of Pediatrics. p. 745.
11. Escobar, G.J., et al., *Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns \geq 34 weeks' gestation*. Pediatrics, 2014. **133**(1): p. 30-6.
12. Edmond, K.M., et al., *Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2012. **379**(9815): p. 547-56.
13. Dagnew, A.F., et al., *Variation in reported neonatal group B streptococcal disease incidence in developing countries*. Clin Infect Dis, 2012. **55**(1): p. 91-102.
14. van Herk, W., M. Stocker, and A.M. van Rossum, *Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use*. J Infect, 2016. **72** Suppl: p. S77-82.
15. Shah, B.A. and J.F. Padbury, *Neonatal sepsis: an old problem with new insights*. Virulence, 2014. **5**(1): p. 170-8.
16. Benirschke, K., *Routes and types of infection in the fetus and the newborn*. AMA J Dis Child, 1960. **99**: p. 714-21.
17. Blanc, W.A., *Pathways of fetal and early neonatal infection. Viral placentitis, bacterial and fungal chorioamnionitis*. J Pediatr, 1961. **59**: p. 473-96.
18. Flidel-Rimon, O., et al., *Limitations of the risk factor based approach in early neonatal sepsis evaluations*. Acta Paediatr, 2012. **101**(12): p. e540-4.
19. Benitz, W.E., J.B. Gould, and M.L. Druzin, *Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review*. Pediatrics, 1999. **103**(6): p. e77.
20. Wynn, J.L. and O. Levy, *Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis*. Clin Perinatol, 2010. **37**(2): p. 307-37.
21. Stoll, B.J., et al., *Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network*. Pediatrics, 2010. **126**(3): p. 443-56.
22. Cohen-Wolkowicz, M., et al., *Early and late onset sepsis in late preterm infants*. Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(12): p. 1052-6.

23. Puopolo, K.M., et al., *Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors*. Pediatrics, 2011. **128**(5): p. e1155-63.
24. Gibbs, R.S. and P. Duff, *Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection*. Am J Obstet Gynecol, 1991. **164**(5 Pt 1): p. 1317-26.
25. Mukhopadhyay, S. and K.M. Puopolo, *Risk assessment in neonatal early onset sepsis*. Semin Perinatol, 2012. **36**(6): p. 408-15.
26. Guzik, D.S. and K. Winn, *The association of chorioamnionitis with preterm delivery*. Obstet Gynecol, 1985. **65**(1): p. 11-6.
27. Tsiartas, P., et al., *The association between histological chorioamnionitis, funisitis and neonatal outcome in women with preterm prelabor rupture of membranes*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013. **26**(13): p. 1332-6.
28. Yoon, B.H., et al., *The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **183**(5): p. 1124-9.
29. Tita, A.T. and W.W. Andrews, *Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis*. Clin Perinatol, 2010. **37**(2): p. 339-54.
30. Verani, J.R., L. McGee, and S.J. Schrag, *Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010*. MMWR Recomm Rep, 2010. **59**(Rr-10): p. 1-36.
31. Fishman, S.G. and S.E. Gelber, *Evidence for the clinical management of chorioamnionitis*. Semin Fetal Neonatal Med, 2012. **17**(1): p. 46-50.
32. Greenberg, M.B., et al., *A first look at chorioamnionitis management practice variation among US obstetricians*. Infect Dis Obstet Gynecol, 2012. **2012**: p. 628362.
33. Higgins, R.D., et al., *Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop*. Obstet Gynecol, 2016. **127**(3): p. 426-36.
34. Escobar, G.J., et al., *Neonatal sepsis workups in infants \geq 2000 grams at birth: A population-based study*. Pediatrics, 2000. **106**(2 Pt 1): p. 256-63.
35. Riley, L.E., et al., *Association of epidural-related fever and noninfectious inflammation in term labor*. Obstet Gynecol, 2011. **117**(3): p. 588-95.
36. Lieberman, E., et al., *Epidural analgesia, intrapartum fever, and neonatal sepsis evaluation*. Pediatrics, 1997. **99**(3): p. 415-9.
37. Braun, D., et al., *Low Rate of Perinatal Sepsis in Term Infants of Mothers with Chorioamnionitis*. Am J Perinatol, 2016. **33**(2): p. 143-50.
38. Avila, C., et al., *Usefulness of two clinical chorioamnionitis definitions in predicting neonatal infectious outcomes: a systematic review*. Am J Perinatol, 2015. **32**(11): p. 1001-9.
39. Romero, R., et al., *Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes*. Am J Obstet Gynecol, 1988. **159**(3): p. 661-6.
40. DiGiulio, D.B., et al., *Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes*. Am J Reprod Immunol, 2010. **64**(1): p. 38-57.
41. DiGiulio, D.B., et al., *Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation*. PLoS One, 2008. **3**(8): p. e3056.
42. Goldenberg, R.L., et al., *The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis cultures in very preterm newborn infants*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(1): p. 43.e1-5.
43. Baker, C.J. and F.F. Barrett, *Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates*. J Pediatr, 1973. **83**(6): p. 919-25.

44. Boyer, K.M., et al., *Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. III. Interruption of mother-to-infant transmission.* J Infect Dis, 1983. **148**(5): p. 810-6.
45. Schrag, S.J., et al., *Risk factors for invasive, early-onset Escherichia coli infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use.* Pediatrics, 2006. **118**(2): p. 570-6.
46. Schuchat, A., et al., *Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study.* Pediatrics, 2000. **105**(1 Pt 1): p. 21-6.
47. Stoll, B.J., et al., *Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants.* N Engl J Med, 2002. **347**(4): p. 240-7.
48. Baker, C.J., *Early onset group B streptococcal disease.* J Pediatr, 1978. **93**(1): p. 124-5.
49. Baker, C.J., et al., *Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants.* J Pediatr, 1973. **82**(4): p. 724-9.
50. Cotten, C.M., *Antibiotic stewardship: reassessment of guidelines for management of neonatal sepsis.* Clin Perinatol, 2015. **42**(1): p. 195-206, x.
51. *Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective.* Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep, 1996. **45**(Rr-7): p. 1-24.
52. *ACOG committee opinion. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. Number 173--June 1996. Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetrics and Gynecologists.* Int J Gynaecol Obstet, 1996. **54**(2): p. 197-205.
53. Schrag, S., et al., *Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC.* MMWR Recomm Rep, 2002. **51**(Rr-11): p. 1-22.
54. Boyer, K.M. and S.P. Gotoff, *Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis.* N Engl J Med, 1986. **314**(26): p. 1665-9.
55. Yancey, M.K., et al., *The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery.* Obstet Gynecol, 1996. **88**(5): p. 811-5.
56. Pulver, L.S., et al., *Continued early onset group B streptococcal infections in the era of intrapartum prophylaxis.* J Perinatol, 2009. **29**(1): p. 20-5.
57. Phares, C.R., et al., *Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005.* Jama, 2008. **299**(17): p. 2056-65.
58. Puopolo, K.M., L.C. Madoff, and E.C. Eichenwald, *Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening.* Pediatrics, 2005. **115**(5): p. 1240-6.
59. Schrag, S.J., et al., *A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates.* N Engl J Med, 2002. **347**(4): p. 233-9.
60. Yancey, M.K., et al., *Risk factors for neonatal sepsis.* Obstet Gynecol, 1996. **87**(2): p. 188-94.
61. Regan, J.A., et al., *Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. VIP Study Group.* Am J Obstet Gynecol, 1996. **174**(4): p. 1354-60.
62. Mohle-Boetani, J.C., et al., *Comparison of prevention strategies for neonatal group B streptococcal infection. A population-based economic analysis.* Jama, 1993. **270**(12): p. 1442-8.
63. Heath, P.T. and R.G. Feldman, *Vaccination against group B streptococcus.* Expert Rev Vaccines, 2005. **4**(2): p. 207-18.
64. Heath, P.T., *An update on vaccination against group B streptococcus.* Expert Rev Vaccines, 2011. **10**(5): p. 685-94.
65. Pinto, N.M., et al., *Neonatal early-onset group B streptococcal disease in the era of intrapartum chemoprophylaxis: residual problems.* J Perinatol, 2003. **23**(4): p. 265-71.
66. Gerdes, J.S., *Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis.* Isr J Med Sci, 1994. **30**(5-6): p. 430-41.

67. Gerdes, J.S., *Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate*. Pediatr Clin North Am, 2004. **51**(4): p. 939-59, viii-ix.
68. Bonadio, W.A., et al., *Reliability of observation variables in distinguishing infectious outcome of febrile young infants*. Pediatr Infect Dis J, 1993. **12**(2): p. 111-4.
69. Stocker, M., et al., *Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection*. Swiss Med Wkly, 2013. **143**: p. w13873.
70. National Collaborating Centre for, W.s. and H. Children's, *National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, in Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection*. 2012, RCOG Press

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.: London.

71. Mahieu, L., et al., *Management of the neonate at risk for early-onset Group B streptococcal disease (GBS EOD): new paediatric guidelines in Belgium*. Acta Clin Belg, 2014. **69**(5): p. 313-9.
72. Hornik, C.P., et al., *Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis*. Pediatr Infect Dis J, 2012. **31**(8): p. 799-802.
73. van Herk, W., et al., *Variation in Current Management of Term and Late-preterm Neonates at Risk for Early-onset Sepsis: An International Survey and Review of Guidelines*. Pediatr Infect Dis J, 2016. **35**(5): p. 494-500.
74. Newman, T.B., et al., *Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis*. Pediatrics, 2010. **126**(5): p. 903-9.
75. Monroe, B.L., et al., *The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells*. J Pediatr, 1979. **95**(1): p. 89-98.
76. Schmutz, N., et al., *Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Monroe and Mouzinho charts revisited*. J Perinatol, 2008. **28**(4): p. 275-81.
77. Gerdes, J.S. and R.A. Polin, *Sepsis screen in neonates with evaluation of plasma fibronectin*. Pediatr Infect Dis J, 1987. **6**(5): p. 443-6.
78. Christensen, R.D. and G. Rothstein, *Exhaustion of mature marrow neutrophils in neonates with sepsis*. J Pediatr, 1980. **96**(2): p. 316-8.
79. Pourcyrous, M., et al., *Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders*. Pediatrics, 1993. **92**(3): p. 431-5.
80. Chiesa, C., et al., *C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection*. Clin Chem, 2003. **49**(1): p. 60-8.
81. van Rossum, A.M., R.W. Wulkan, and A.M. Oudesluys-Murphy, *Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children*. Lancet Infect Dis, 2004. **4**(10): p. 620-30.
82. Al-Zwaini, E.J., *C-reactive protein: a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal septicaemia?* East Mediterr Health J, 2009. **15**(2): p. 269-75.
83. Johnson, C.E., et al., *Term newborns who are at risk for sepsis: are lumbar punctures necessary?* Pediatrics, 1997. **99**(4): p. E10.
84. Isaacs, D., et al., *Systemic bacterial and fungal infections in infants in Australian neonatal units. Australian Study Group for Neonatal Infections*. Med J Aust, 1995. **162**(4): p. 198-201.
85. May, M., et al., *Early onset neonatal meningitis in Australia and New Zealand, 1992-2002*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005. **90**(4): p. F324-7.
86. Lapillonne, A., et al., *Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants*. Lancet, 1998. **351**(9110): p. 1211-2.
87. Assumma, M., et al., *Serum procalcitonin concentrations in term delivering mothers and their healthy offspring: a longitudinal study*. Clin Chem, 2000. **46**(10): p. 1583-7.

88. Benitz, W.E., *Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis*. Clin Perinatol, 2010. **37**(2): p. 421-38.
89. Miller, L.C., et al., *Neonatal interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor: cord blood levels and cellular production*. J Pediatr, 1990. **117**(6): p. 961-5.
90. Mehr, S. and L.W. Doyle, *Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review*. Pediatr Infect Dis J, 2000. **19**(9): p. 879-87.
91. Franz, A.R., et al., *Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections*. Pediatrics, 1999. **104**(3 Pt 1): p. 447-53.
92. Wang, Z.L. and J.L. Yu, *[Recent progress in the diagnosis of neonatal septicemia]*. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2013. **15**(3): p. 236-41.
93. Bromiker, R., et al., *Neonatal bacteremia: patterns of antibiotic resistance*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2001. **22**(12): p. 767-70.
94. Baker, C.N., C. Thornsberry, and R.R. Facklam, *Synergism, killing kinetics, and antimicrobial susceptibility of group A and B streptococci*. Antimicrob Agents Chemother, 1981. **19**(5): p. 716-25.
95. MacGowan, A., et al., *Ampicillin-aminoglycoside interaction studies using Listeria monocytogenes*. J Antimicrob Chemother, 1998. **41**(3): p. 417-8.
96. Bryan, C.S., et al., *Gentamicin vs cefotaxime for therapy of neonatal sepsis. Relationship to drug resistance*. Am J Dis Child, 1985. **139**(11): p. 1086-9.
97. Begue, P., et al., *Pharmacokinetics and clinical evaluation of cefotaxime in children suffering with purulent meningitis*. J Antimicrob Chemother, 1984. **14 Suppl B**: p. 161-5.
98. Rogrigues, P., et al., *Procedimento no recém-nascido com risco infeccioso*. 2014, Sociedade Portuguesa de Neonatologia.
99. Laxminarayan, R., et al., *Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge*. Lancet, 2016. **387**(10014): p. 168-75.
100. Benitz, W.E., J.L. Wynn, and R.A. Polin, *Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis*. J Pediatr, 2015. **166**(4): p. 1070-4.
101. Tripathi, N., C.M. Cotten, and P.B. Smith, *Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit*. Clin Perinatol, 2012. **39**(1): p. 61-8.
102. Cotten, C.M., *Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure*. Curr Opin Pediatr, 2016. **28**(2): p. 141-9.
103. Smith, R.A., M. M'ikanatha N, and A.F. Read, *Antibiotic resistance: a primer and call to action*. Health Commun, 2015. **30**(3): p. 309-14.
104. Holmes, A.H., et al., *Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance*. Lancet, 2016. **387**(10014): p. 176-87.
105. Patel, S.J. and L. Saiman, *Antibiotic resistance in neonatal intensive care unit pathogens: mechanisms, clinical impact, and prevention including antibiotic stewardship*. Clin Perinatol, 2010. **37**(3): p. 547-63.
106. Cailles, B., et al., *The current and future roles of neonatal infection surveillance programmes in combating antimicrobial resistance*. Early Hum Dev, 2015. **91**(11): p. 613-8.
107. Madan, J.C., et al., *Normal neonatal microbiome variation in relation to environmental factors, infection and allergy*. Curr Opin Pediatr, 2012. **24**(6): p. 753-9.
108. Meropol, S.B. and A. Edwards, *Development of the infant intestinal microbiome: A bird's eye view of a complex process*. Birth Defects Res C Embryo Today, 2015. **105**(4): p. 228-39.
109. Yang, I., et al., *The Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development*. Nurs Res, 2016. **65**(1): p. 76-88.
110. Yallapragada, S.G., C.B. Nash, and D.T. Robinson, *Early-Life Exposure to Antibiotics, Alterations in the Intestinal Microbiome, and Risk of Metabolic Disease in Children and Adults*. Pediatr Ann, 2015. **44**(11): p. e265-9.

111. Ajslev, T.A., et al., *Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics*. Int J Obes (Lond), 2011. **35**(4): p. 522-9.
112. Mukhopadhyay, S., et al., *Effect of early-onset sepsis evaluations on in-hospital breastfeeding practices among asymptomatic term neonates*. Hosp Pediatr, 2015. **5**(4): p. 203-10.
113. Shakib, J., et al., *Management of newborns born to mothers with chorioamnionitis: is it time for a kinder, gentler approach?* Acad Pediatr, 2015. **15**(3): p. 340-4.
114. Sooter, R., *Minimizing Antibiotic Exposure In Infants At Risk For Early Onset Sepsis*. Graduate College Dissertations and Theses., 2016. **652**.
115. Duvoisin, G., et al., *Reduction in the use of diagnostic tests in infants with risk factors for early-onset neonatal sepsis does not delay antibiotic treatment*. Swiss Med Wkly, 2014. **144**: p. w13981.
116. Cantoni, L., et al., *Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mothers colonized with group B Streptococcus: support for the Centers for Disease Control and Prevention's 2010 recommendations*. J Pediatr, 2013. **163**(2): p. 568-73.